

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—108936

⑪Int. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	⑫日本分類	庁内整理番号	⑬公開 昭和53年(1978)9月22日
C 07 D 303/40		16 C 45	7329—43	
A 61 K 31/335	A E D	16 D 414	7169—44	発明の数 1
A 61 K 31/34	A E D	16 E 311	6667—44	審査請求 未請求
A 61 K 31/38	A E D	16 E 32	7009—44	
C 07 D 307/42		30 H 7	5727—44	
C 07 D 317/52		30 G 131	7432—44	
C 07 D 333/16		30 G 131.1	7432—44	
		30 G 132	7432—44	
		16 C 46	7329—43	
		16 E 38	6804—44	

(全 9 頁)

⑭エポキシコハク酸モノエステル誘導体

号 大正製薬株式会社内

⑮特 願 昭52—23536

⑯出 願 人 大正製薬株式会社

⑰出 願 昭52(1977)3月4日

東京都豊島区高田3丁目24番1

⑱発 明 者 沢田二郎

号

⑲代 理 人 弁理士 北川富造

東京都豊島区高田3丁目34番1

最終頁に続く

明 細 書

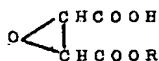
1. 発明の名称

エポキシコハク酸モノエステル誘導体

2. 特許請求の範囲

(1)

一般式



(式中、Rは1～3個の置換基を有するベンジル基、0～2個の置換基を有する1-ナフチルメチル基、3-フェニル-2-プロペニル基、フルフリル基または2-テニル基を示す。)で表わされるエポキシコハク酸モノエステル誘導体またはその塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明はエポキシコハク酸エステル誘導体に關し、更に詳しくはチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を阻害するエ

ポキシコハク酸モノエステル誘導体に関するものである。

本発明者らは種々研究の結果、トランスエポキシコハク酸モノエステル誘導体がチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、しかも極めて低毒であることを見出して本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的化合物は、

一般式



(1)

(式中、Rは1～3個の置換基を有するベンジル基、0～2個の置換基を有する1-ナフチルメチル基、3-フェニル-2-プロペニル基、フルフリル基または2-テニル基を示す。)で表わされるエポキシコハク酸モノエステル誘導体またはその塩である。ここで置換基とはハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基およびメチレンジオキシ基をいう。

一般式(I)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する)は次の方法で製造することができる。

即ち、

エポキシコハク酸と一般式  $R-OH$  (II) (式中、Rは前記と同義である。)で表わされるアルコールを酸性触媒の存在下に処理するか、あるいはエポキシコハク酸ジハライドと一般式(I)で表わされるアルコールとを反応させて、

一般式



(式中、Rは前記と同義である。)で表わされるエポキシコハク酸ジエステル(以下化合物(III)と略称する。)を得、この化合物(III)をアセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水に可溶な有機溶媒か、一般式(I)で示されるアルコールあるいはこれらと水の混液に溶解し、これに水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの苛性アルカリを等モル含むアルコール溶液、望ましくは一般式(II)

で示されるアルコール溶液を氷冷下または室温で加えて0.5~2時間攪拌して加水分解する、生成する化合物(I)のアルカリ金属塩は沈澱または結晶し、容易に分別できる。生成物の析出を早めるためにアルコールと混合しうる溶媒例えばエーテル、ヘキサンなどを加えてもよい。

さらにまた、苛性アルカリを等モル含むアルコール溶液を使用することなしに化合物(III)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどに溶解し、氷冷下に適当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの苛性アルカリの水溶液を加えて攪拌後、ろ過し、ろ液にアセトンあるいはジオキサンなどの溶媒を加えて生成物(塩)を析出させてもよい。

いづれの製造法においても、生成物(塩)は必要に応じて洗浄あるいは再結晶などにより容易に精製しうる。

このアルカリ金属塩をフリーの酸にするには硫酸などで酸性にした後、酢酸エチル、ベンゼンなどの適当な有機溶媒で目的物を抽出し、常用の方

法により適宜精製することができる。

化合物(I)は油状になるものもあり、アルカリ金属塩となして精製するのが便利である。

アルカリ金属塩がm.p.を測定している間に褐色に変色したり、発泡したりして、その正確なm.p.や分解点を測定することが不可能な場合には、これをパラニトロベンジルチウロニウム塩などとして同定する。

なお、本明細書において化合物(I)は、トランス体である。

本発明の目的物である化合物(I)はチオール基がその活性の発現に関与すると考えられているババイン、フィシン、プロメリン、プロメラニンなどの蛋白分解酵素の活性および豚の肝臓カタブシンBなどの活性を強力に阻害し、しかもその毒性が極めて低い。

化合物(I)がこれらの酵素の活性を強力に阻害することを明らかにするため、ババインを用いた試験例を次に示す。

#### 試験例

20ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液で40ミリモル濃度となるように調製したシスチン溶液(pH6.8)0.25mlと化合物(I)溶液0.25mlとをババイン水溶液(80pg/ml)0.5mlに加え、40℃に15分間加温した後、蒸留として40℃に予温した1%カゼイン溶液(33ミリモル濃度リン酸緩衝液(pH6.8))5mlを加え、更に40℃に10分間加温して反応せしめた後、440ミリモル濃度のトリクロル酢酸溶液5mlを加えて反応を停止せしめた。ろ過後、そのろ液について280nmにおける吸光度Aを測定し、同時に対照として化合物(I)の代りに水だけを用いて吸光度Bを測定し、活性阻害率を  $\frac{B-A}{B} \times 100$  により計算した。この方法により50%の活性阻害を示す物質の量をID<sub>50</sub>とし、第1表に示した。

＜第 1 表＞

エポキシコハク酸モノエステル体	ID50(%)
P-クロルベンジルエステル(カリウム塩)	0.25
M-クロルベンジルエステル(カリウム塩)	0.25
O-クロルベンジルエステル(ナトリウム塩)	0.24
P-ブロムベンジルエステル(カリウム塩)	0.26
P-ヨードベンジルエステル(カリウム塩)	0.25
O-フルオロベンジルエステル(カリウム塩)	0.25
P-メチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.25
O-メチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.27
M-トリフルオロメチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.20
3'-クロル-4'-ブロムベンジルエステル(カリウム塩)	0.27
2', 3'-ジクロルベンジルエステル(カリウム塩)	0.32
2'-ブロム-4'-ヨードベンジルエステル(カリウム塩)	0.40
2'-ブロム-3'-メチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.32
3', 5'-ジメチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.35
2', 4', 6'-トリメチルベンジルエステル(カリウム塩)	0.57
(メチレン-3', 4'-ジオキシ)ベンジルエステル(カリウム塩)	0.32
P-メトキシベンジルエステル(カリウム塩)	0.32
1-ナフチルメチルエステル(カリウム塩)	0.25
1-(5'-ブロム)ナフチルメチルエステル(カリウム塩)	0.27
1-(2'-クロル)ナフチルメチルエステル(カリウム塩)	0.29
1-(4', 5'-ジメチル)ナフチルメチルエステル(カリウム塩)	0.32
3-フェニル-2-プロペニルエステル(カリウム塩)	0.55
フルフリルエステル(カリウム塩)	0.93
2-テニルエステル(カリウム塩)	0.23
2-テニルエステル(ナトリウム塩)	0.25

N. M. R. (D<sub>2</sub>O) $\delta=3.51, 3.64(2H, d., J=2H_z, \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}), 5.19(2H,$  $-8, -O-CH_2-), 7.57(4H, s, \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H})$ 元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>ClK として

理論値(%) C 44.82 H 2.72

実験値(%) 44.94 H 2.70

目的物は m.p. の測定が不可能であったので、これをパラニトロベンジルチウロニウム塩に変えて m.p. を測定した。

m.p. 157~160℃

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub> として

理論値(%) C 48.77 H 3.85 N 8.98

実験値(%) 48.85 H 3.81 N 8.79

なお、パラニトロベンジルチウロニウム塩への変換は次のようにしておこなった。

常法通り調製したパラニトロベンジルチオウレブ・ハイドロクロライド450mgおよび上記カリウム塩450mgを水1.5ml、エチルアルコール3.5mlの混液に加温溶解し冷時生じる結晶を濾別し、水-エチルアルコール混液より再結晶し針状

化合物(I)はトリブシンで代表されるセリン-蛋白分解酵素およびペプシンで代表される酸性蛋白分解酵素のカゼイン分解活性を阻害しない。

すなわち、化合物(I)はチオール基がその活性に関与する蛋白分解酵素の活性のみを特異的に阻害するだけで、その他の活性は全く阻害しない。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

#### 実施例1 エポキシコハク酸モノ(P-クロルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(P-クロルベンジル)エステル1.9gをジメチルホルムアミド60mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液4mlを攪拌、氷冷下に滴下して加えた。約10分後、不溶の残渣を濾別し、濾液に約700mlのアセトンを加えて結晶を析出させた。この結晶を水-アセトン混液より再結晶し目的物0.86gを得た。収率45%。

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1740(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

結晶を得た。

#### 実施例2 エポキシコハク酸モノ(m-クロルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(m-クロルベンジル)エステル2.5gを、m-クロルベンジルアルコール5.0mlに溶解し、水酸化カリウム0.448gを含むm-クロルベンジルアルコール6.4mlを氷冷下に加え、2時間攪拌後生じた結晶を濾取し、エーテルで洗滌し、更に水-エチルアルコール混液または水-アセトン混液より再結晶して目的物1.1gを得た。収率43%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1743(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 901(エポキシ)

N. M. R. (D<sub>2</sub>O)
 $\delta=3.51, 3.64(2H, d., J=2H_z, \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}), 5.18(2H, s, -O-CH_2-), 7.56(4H, s, \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H})$ 
元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>ClK として

理論値(%) C 44.82 H 2.72

実験値(%) 44.96 H 2.69

目的物は、m.p.の測定ができなかったため、これを実施例1と同様にパラニトロベンジルチウロニウム塩に変えてm.p.を測定した。

m.p. 160~163℃

元素分析値  $C_{19}H_{18}O_7ClN_3S$  として

理論値(%) C 48.77 H 3.85 N 8.98

実験値(%) C 48.88 H 3.81 N 8.92


#### 実施例3 エポキシコハク酸モノ(0-クロルベンジル)エステルナトリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(0-クロルベンジル)エステル2.0gをジメチルスルホキシド60mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液4.1mlを攪拌、氷冷下に滴下しながら加えた。約10分後、不溶の残渣を濾別し、濾液に約800mlの混液より再結晶し目的物0.8gを得た。収率40%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1738(エステル), 1618(COONa)

1500(フェニル), 902(エポキシ)

N.M.R. ( $D_2O$ )



$\delta$ -3.50, 3.63(2H, d. d.,  $J=2H_2$ , ) , 5.20(2H,

し目的物0.85gを得た。収率44.8%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1735(エステル), 1615(COOK)

1500(フェニル), 901(エポキシ)

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$ -3.46, 3.61(2H, d. d.,  $J=2H_2$ , ) , 5.14(2H, S, -OCH<sub>2</sub>-), 7.20, 7.50(4H, d. d.,  $J=9H_2$ , )

元素分析値  $C_{11}H_8O_5BrK$  として

理論値(%) C 38.94 H 2.36

実験値(%) C 39.01 H 2.35

目的物はm.p.の測定ができなかったため、これを実施例1と同様にパラニトロベンジルチウロニウム塩に変えてm.p.を測定した。

m.p. 149~153℃


元素分析値  $C_{19}H_{18}O_7BrN_3S$  として

理論値(%) C 44.53 H 3.52 N 8.20

実験値(%) C 44.49 H 3.48 N 8.27

#### 実施例5 エポキシコハク酸モノ(P-ヨードベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(P-ヨードベンジル)エ

S, -OCH<sub>2</sub>-), 7.56(4H, S, )

元素分析値  $C_{11}H_8O_5ClNa$  として

理論値(%) C 47.55 H 2.89

実験値(%) C 47.72 H 2.85

目的物は、m.p.の測定ができなかったため、これを実施例1と同様にパラニトロベンジルチウロニウム塩に変えてm.p.を測定した。

m.p. 161~163℃

元素分析値  $C_{19}H_{18}O_7ClN_3S$  として

理論値(%) C 48.77 H 3.85 N 8.98

実験値(%) C 48.90 H 3.88 N 8.81

#### 実施例4 エポキシコハク酸(モノP-ブロムベンジル)エステルカリウム塩の製造



エポキシコハク酸ジ(P-ブロムベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶

ステル1.9gを用い、実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し目的物0.82gを得た。収率43.3%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1740(エステル), 1610(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$ -3.57, 3.66(2H, d. d.,  $J=2H_2$ , ) , 5.05(2H, S, -OCH<sub>2</sub>-), 7.00, 7.62(4H, d. d.,  $J=9H_2$ , )

元素分析値  $C_{11}H_8O_5IK$  として

理論値(%) C 34.20 H 2.07

実験値(%) C 34.31 H 2.09

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩のm.p.は155~158℃であった。

元素分析値  $C_{19}H_{18}O_7IN_3S$  として

理論値(%) C 40.79 H 3.22 N 7.51

実験値(%) C 40.90 H 3.14 N 7.46

#### 実施例6 エポキシコハク酸モノ(0-フルオロベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(0-フルオロベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.81gを得た。収率43%

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1745(エステル), 1620(COOK)  
1500(フェニル), 902(エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=5.52, 5.65(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-), 5.15(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.35(4\text{H, s, } \text{C}_6\text{H}_4-)$

元素分析値  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_5\text{FK}$  として

理論値(%) C 47.48 H 2.88

実験値(%) C 47.55 H 2.85

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 162~164°Cであった。

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{FN}_3\text{S}$  として

理論値(%) C 50.55 H 3.97 N 9.31

実験値(%) C 50.59 H 3.92 N 9.40

#### 実施例7. エポキシコハク酸モノ(P-メチルベンジル)エステルカリウム塩の製造

収率41% m.p. 164~169°C(分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740(エステル), 1618(COOK)  
1500(フェニル), 900(エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=2.50(3\text{H, s, } -\text{CH}_3), 3.48, 3.61(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-), 5.16(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.21(4\text{H, s, } \text{C}_6\text{H}_4-)$

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値(%) C 52.55 H 4.01

実験値(%) C 52.64 H 3.98

#### 実施例8. エポキシコハク酸モノ(m-トリフルオロメチル)ベンジルエステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(m-トリフルオロメチル)ベンジルエステル1.9gを用い、実施例2と全く同様に処理して得られた結晶を水-ジオキサン混液より再結晶し、目的物0.75gを得た。

収率39.5% m.p. 187~190°C(分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1745(エステル), 1620(COOK)  
1500(フェニル), 902(エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

エポキシコハク酸ジ(P-メチルベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と全く同様に処理し得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.80gを得た。収率42.1%

m.p. 177~181°C(分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1745(エステル), 1620(COOK)  
1500(フェニル), 900(エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=2.51(3\text{H, s, } -\text{CH}_3), 3.48, 3.61(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-), 5.15(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.22(4\text{H, s, } \text{C}_6\text{H}_4-)$

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値(%) C 52.55 H 4.01

実験値(%) C 52.71 H 4.00

#### 実施例9. エポキシコハク酸モノ(0-メチルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(0-メチルベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.78gを得た。

$\delta=3.47, 3.60(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-), 5.10(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.20(4\text{H, s, } \text{C}_6\text{H}_4-)$

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{P}_3\text{K}$  として

理論値(%) C 43.90 H 2.44

実験値(%) C 43.95 H 2.43

#### 実施例10. エポキシコハク酸モノ(3'-クロル-4'-ブロムベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(3'-クロル-4'-ブロムベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.78gを得た。

収率41%

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740(エステル), 1620(COOK)  
1500(フェニル), 902(エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=5.51, 5.64(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-), 5.14(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.35(3\text{H, s, } \text{C}_6\text{H}_4-)$

元素分析値  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_5\text{O}_2\text{Br}_2\text{K}$  として

理論値(%) C 35.34 H 1.87

実験値(%) C 35.47 H 1.86

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 187~191℃であった。

元素分析値  $C_{19}H_{17}O_7ClBrN_3S$  として

理論値(%) C 41.72 H 3.11 N 7.69

実験値(%) C 41.84 H 3.07 N 7.71

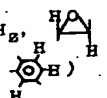
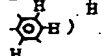
実施例11 エポキシコハク酸モノ(2', 5'-ジクロルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(2', 5'-ジクロルベンジル)エステル1.9gを用い、実施例1と同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.77gを得た。収率40.5%

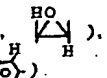
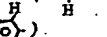
IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1738(エステル), 1615(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$ -3.50, 3.64(2H, d.d.,  $J=2H_z$ , , 5.15(2H, s,  $-OCH_2-$ ), 7.36(3H, s, )

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$ -3.50, 3.64(2H, d.d.,  $J=2H_z$ , , 5.16(2H, s,  $-OCH_2-$ ), 7.35(3H, s, )

元素分析値  $C_{11}H_7O_5IBrK$  として

理論値(%) C 28.48 H 1.49

実験値(%) C 28.62 H 1.38

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 149~152℃であった。

元素分析値  $C_{19}H_{17}O_7IBrN_3S$  として

理論値(%) C 35.75 H 2.69 N 6.58

実験値(%) C 35.90 H 2.71 N 6.62

実施例13 エポキシコハク酸モノ(2'-ブロム-3'-メチルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(2'-ブロム-3'-メチルベンジル)エステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.79gを得た。

収率41.6%

特開 昭53-108936 図

元素分析値  $C_{11}H_7O_5Cl_2K$  として

理論値(%) C 40.12 H 2.13

実験値(%) C 40.24 H 2.09

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 158~162℃であった。

元素分析値  $C_{19}H_{17}O_7Cl_2N_3S$  として

理論値(%) C 45.42 H 3.39 N 8.37

実験値(%) C 45.49 H 3.31 N 8.45

実施例12 エポキシコハク酸モノ(2'-ブロム-4'-ヨードベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(2'-ブロム-4'-ヨードベンジル)エステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.75gを得た。

収率39.5%

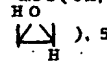
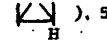
IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1735(エステル), 1618(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1738(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$ -2.30(3H, s,  $-CH_3$ ), 3.51, 3.65(2H, d.d.,  $J=2H_z$ , , 5.17(2H, s,  $-OCH_2-$ ), 7.34(3H, s, )

元素分析値  $C_{12}H_{10}O_5BrK$  として

理論値(%) C 40.79 H 2.83

実験値(%) C 40.83 H 2.79

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 153~157℃であった。

元素分析値

理論値(%) C 45.63 H 3.80 N 7.98

実験値(%) C 45.58 H 3.88 N 8.03

実施例14 エポキシコハク酸モノ(3', 5'-ジメチルベンジル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(3', 5'-ジメチルベンジル)エステル1.9gを用いた実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より



再結晶し、目的物 0.85 g を得た。収率 4.5 %

m. p. 177 ~ 191 °C (分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740 (エステル), 1620 (COOK)

1500 (フェニル), 902 (エポキシ)

N. M. R.

$\delta$  = 2.30 (6H, s,  $-\text{OH}_3 \times 2$ ), 3.50, 3.64 (2H, d. d.,  $J=2\text{H}_B$ , ) , 5.15 (2H, s,  $-\text{OCH}_2-$ ), 7.55 (3H, s, )

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値 (%) C 54.17 H 4.51

実験値 (%) C 54.29 H 4.48

#### 実施例 15 エポキシコハク酸モノ (2', 4', 6'-トリメチルベンジル) エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ 2, 4, 6-トリメチルベンジルエステル 1.9 g を用いて実施例 1 と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物 0.84 g を得た。

収率 44.9 % m. p. 192 ~ 195 °C (分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740 (エステル), 1620 (COOK)

1500 (フェニル), 900 (エポキシ)

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_7\text{K}$  として

理論値 (%) C 47.37 H 2.96

実験値 (%) C 47.45 H 2.89

#### 実施例 17 エポキシコハク酸モノ (P-メトキシベンジル) エステルカリウム塩の製造



エポキシコハク酸ジ (P-メトキシベンジル) エステル 1.9 g を用いて実施例 1 と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物 0.95 g を得た。

収率 50 % m. p. 189 ~ 193 °C (分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1742 (エステル), 1620 (COOK)

1500 (フェニル), 902 (エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  = 3.47, 3.58 (2H, d. d.,  $J=2\text{H}_B$ , ) , 3.77 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.12 (2H, s,  $-\text{OCH}_2-$ ), 6.91, 7.34 (4H, d. d.,  $J=9\text{H}_B$ , )



元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{K}$  として

理論値 (%) C 49.66 H 3.79

実験値 (%) C 49.73 H 3.77

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  = 2.30 (6H, s,  $-\text{OH}_3 \times 2$ ), 2.52 (3H, s,  $-\text{OH}_3$ ), 3.46,

3.67 (2H, d. d.,  $J=2\text{H}_B$ , ) , 5.16 (2H, s,  $-\text{OCH}_2-$ ), 7.52 (2H, s, )

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値 (%) C 55.63 H 4.97

実験値 (%) C 55.77 H 4.94

#### 実施例 1 & エポキシコハク酸モノ (メチレン-3', 4'-ジオキシ)ベンジル エステルカリウム塩の製造



エポキシコハク酸ジ (メチレン-3', 4'-ジオキシ)ベンジル エステル 1.9 g を用いて実施例 1 と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物 0.97 g を得た。

収率 51 % m. p. 155 ~ 157 °C (分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1745 (エステル), 1620 (COOK)

1500 (フェニル), 902 (エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  = 3.49, 3.60 (2H, d. d.,  $J=2\text{H}_B$ , ) , 5.08 (2H, s,  $-\text{OCH}_2-$ ), 5.90 (2H, s,  $-\text{OOH}_2\text{O}-$ ), 6.84 (3H, s, )

#### 実施例 18 エポキシコハク酸モノ (1-ナフチルメチル) エステルカリウム塩の製造



エポキシコハク酸ジ (1-ナフチルメチル) エステル 1.9 g を用いて実施例 1 と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物 0.92 g を得た。

収率 48.4 % m. p. 185 ~ 188 °C

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740 (エステル), 1620 (COOK)

1500 (フェニル), 901 (エポキシ)

N. M. R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  = 3.53, 3.62 (2H, d. d.,  $J=2\text{H}_B$ , ) , 5.44 (2H, s,  $-\text{OCH}_2-$ ), 7.25-7.99 (7H, m, )

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値 (%) C 58.06 H 3.55

実験値 (%) C 58.11 H 3.53

#### 実施例 19 エポキシコハク酸モノ (1-(5'-ブロム)ナフチルメチル) エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ (1-(5'-ブロム)ナフ

チルメチル}エステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.85gを得た。

収率45% m.p. 191~195℃(分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1745(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 901(エポキシ)

N.M.R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=3.53, 3.61(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{H}^{\text{HO}}), 5.45(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.25-7.98(6\text{H, m, } \text{H}^{\text{H}})$

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{BrK}$  として

理論値(%) C 46.27 H 2.57

実験値(%) C 46.19 H 2.64

#### 実施例2 エポキシコハク酸モノ(1-(2'-クロル)ナフチルメチル}エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(1-(2'-クロル)ナフチルメチル}エステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.82gを得た。

N.M.R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=2.25(3\text{H, s, } -\text{CH}_3), 2.30(3\text{H, s, } -\text{CH}_3), 3.52, 3.60(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{H}^{\text{HO}}), 5.42(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.26-7.99(5\text{H, m, } \text{H}^{\text{H}})$

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値(%) C 60.36 H 4.44

実験値(%) C 60.45 H 4.38

#### 実施例2 エポキシコハク酸モノ(3-フェニル-2-プロベニル)エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(3-フェニル-2-プロベニル)エステル(エポキシコハク酸ジ(シンナミル)エステル)1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.98gを得た。

収率51.6% m.p. 153~155℃

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1748(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 902(エポキシ)

N.M.R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=3.53, 3.62(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{H}^{\text{HO}}), 5.88-6.71(4\text{H, m, } -\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-), 7.26(5\text{H, s, } \text{H}^{\text{H}})$

収率43.2% m.p. 199~202℃(分解)

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1743(エステル), 1620(COOK)

1500(フェニル), 902(エポキシ)

N.M.R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=3.52, 3.61(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{H}^{\text{HO}}), 5.44(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 7.24-7.99(6\text{H, m, } \text{H}^{\text{H}})$

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{OK}$  として

理論値(%) C 52.25 H 2.90

実験値(%) C 52.36 H 2.97

#### 実施例2 エポキシコハク酸モノ(1-(4', 5'-ジメチル)ナフチルメチル}エステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジ(1-(4', 5'-ジメチル)ナフチルメチル}エステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.79gを得た。

収率41.6% m.p. 142~146℃

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740(エステル), 1618(COOK)

1500(フェニル), 900(エポキシ)

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{K}$  として

理論値(%) C 54.55 H 4.20

実験値(%) C 54.71 H 4.17

#### 実施例2 エポキシコハク酸モノフリフリルエステルカリウム塩の製造

エポキシコハク酸ジフリフリルエステル1.9gを用いて実施例1と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物0.90gを得た。収率47.6%

IR  $\nu_{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$  1740(エステル), 1620(COOK)

1580(フラン環), 900(エポキシ)

N.M.R. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta=3.48, 3.58(2\text{H, d. d., } J=2\text{H}_2, \text{H}^{\text{HO}}), 5.17(2\text{H, s, } -\text{OCH}_2-), 6.33-6.60(2\text{H, m, } \text{H}^{\text{H}}), 7.43-7.57(1\text{H, m, } \text{H}^{\text{H}})$

元素分析値  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_6\text{K}$  として

理論値(%) C 41.54 H 2.69

実験値(%) C 41.69 H 2.73

実施例1と同じようにして得たパラニトロベンジ



ルチウロニウム塩は、m.p. 155~158℃であった。

元素分析値  $C_{17}H_{17}O_8N_3$  として

理論値(%) C 47.1 H 3.93 N 9.70

実験値(%) C 47.28 H 3.90 N 9.81

#### 実施例 2.4. エボキシコハク酸モノ(2-テニル)

##### エステルカリウム塩の製造

エボキシコハク酸ジ(2-テニル)エステル 1.9g を用いて実施例 1 と全く同様に処理して得られた結晶を水-アセトン混液より再結晶し、目的物 1.2g を得た。収率 63.2%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1745(エステル), 1620(COOK)

1580(テニル基), 902(エボキシ)

N. M. R. ( $D_2O$ )

$\delta=3.44, 3.56(2H, d, d., J=2H_z, \text{HO}-\text{CH}_2-), 6.95-7.35(2H, m., \text{H}-\text{OCH}_2-), 7.35-7.60$

(1H, m., )

元素分析値  $C_9H_7O_5SK$  として

理論値(%) C 39.13 H 2.54

実験値(%) C 39.27 H 2.49

理論値(%) C 43.20 H 2.82

実験値(%) C 43.31 H 2.88

実施例 1 と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 183~185℃であった。

元素分析値  $C_{17}H_{17}O_7N_3B_2$  として

理論値(%) C 45.43 H 3.79 N 9.35

実験値(%) C 45.57 H 3.75 N 9.33

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造

実施例 1 と同じようにして得たパラニトロベンジルチウロニウム塩は、m.p. 184~186℃であった。

元素分析値  $C_{17}H_{17}O_7N_3B_2$  として

理論値(%) C 45.43 H 3.79 N 9.35

実験値(%) C 45.55 H 3.83 N 9.27

#### 実施例 2.5. エボキシコハク酸モノ(2-テニル)

##### エステルナトリウム塩の製造


エボキシコハク酸ジ(2-テニル)エステル 1.9g を用いて、実施例 3 と全く同様に処理して得られた結晶を水-ジオキサン混液より再結晶し、目的物 1.0g を得た。収率 52.6%

IR  $\nu_{KBr}(cm^{-1})$  1743(エステル), 1620(COOK)

1578(テニル基), 902(エボキシ)

N. M. R. ( $D_2O$ )

$\delta=3.43, 3.55(2H, d, d., J=2H_z, \text{HO}-\text{CH}_2-), 6.95-7.35(2H, m., \text{H}-\text{OCH}_2-), 7.35-7.60$

(1H, m., )

元素分析値  $C_9H_7O_5BNa$  として

#### 第 1 頁の続き

⑦発明者 花田和紀

東京都豊島区高田 3 丁目 34 番 1 号 大正製薬株式会社内

同 玉井正晴

東京都豊島区高田 3 丁目 34 番 1 号 大正製薬株式会社内

同 森本繁夫

東京都豊島区高田 3 丁目 34 番 1 号 大正製薬株式会社内

同 大村貞文

東京都豊島区高田 3 丁目 34 番 1 号 大正製薬株式会社内